

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

108

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucienne BUZY (née GUGUEN)

Née le 17 août 1913, à Vannes (Morbihan)

28 JAN. 1942

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES INTOXICATIONS

PAR LE SULFATE DE CUIVRE

Président : M. DUVOIR, Professeur.

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **BUZY.**

Prénoms : **Lucienne.**

Nom de jeune fille : **GUGUEN.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

BUZY (Lucienne). — Contribution à l'étude des intoxications par le sulfate de cuivre. — Paris, Maloine, édit., 1942. In-8°, 40 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1942, N°

2

BUZY (Lucienne). — Contribution à l'étude des intoxications par le sulfate de cuivre. — Paris, Maloine, édit., 1942. In 8°, 40 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1942, N°

3

BUZY (Lucienne). — Contribution à l'étude des intoxications par le sulfate de cuivre. — Paris, Maloine, édit., 1942. In-8°, 40 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1942, N°

4

BUZY (Lucienne). — Contribution à l'étude des intoxications par le sulfate de cuivre. — Paris, Maloine, édit., 1942. In-8°, 40 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1942, N°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucienne BUZY (née GUGUEN)

Née le 17 août 1913, à Vannes (Morbihan)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES INTOXICATIONS
PAR LE SULFATE DE CUIVRE

Président : M. DUVOIR, Professeur.

LIBRAIRIE MALOINÉ

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1942

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
	PASTEUR-VALLÉRY-
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	N...
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	N...
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA.... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREGZ (H.)... Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET.....	} Clinique chirurgicale
BRULÉ.		BROCQ.....	
CATHALA..		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER....		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.)...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY.....	
SÉZARY			

MM.

ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON MARI

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DUVOIR

A MONSIEUR LE DOCTEUR TROCMÉ

Qui m'a inspiré le sujet de ma thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES INTOXICATIONS PAR LE SULFATE DE CUIVRE

INTRODUCTION

La littérature médicale ne donne que peu d'exemples d'intoxications par le sulfate de cuivre. Bien plus rares encore, sont les exemples d'intoxications mortelles par les sels de cuivre.

Quelle qu'en soit l'origine, criminelle le plus souvent, beaucoup plus rarement accidentelle ou thérapeutique, ces intoxications ont donné lieu à des controverses opposant d'une manière complète des auteurs dont la bonne foi ne peut faire aucun doute.

Pour certains, Galippe en particulier, si la toxicité des sels de cuivre n'est pas nulle, elle peut au maximum entraîner des accidents légers et ne peut en aucun cas entraîner la mort.

D'autres au contraire, et c'est l'opinion plus généralement admise, pensent que les sels de cuivre ont une toxicité suffisante pour entraîner la mort ; mais l'on se heurte ici à une incertitude. La dose minima mortelle varie beaucoup, en effet, avec les auteurs, à

tel point que certains affirment la guérison possible pour des doses trente à quarante fois supérieures à celles considérées par d'autres comme mortelles.

Dans ce chaos, il est difficile de se faire une opinion ; nous avons cependant remarqué que la plus petite dose citée comme capable d'entraîner la mort par l'auteur le plus « timoré » est de un gramme.

Nous avons eu personnellement l'occasion d'observer à l'hôpital de La Rochelle un cas d'intoxication mortelle due à une quantité infime de sulfate de cuivre, et nous avons pensé qu'il serait intéressant de la rapporter puisqu'elle vient se placer à l'extrême limite de la toxicité maxima du sulfate de cuivre.

Nous voulons avant de décrire et de discuter notre cas personnel passer brièvement en revue les travaux relatifs à cette question au cours de l'histoire et faire le point de l'opinion médicale à ce sujet.

Nous essayerons ensuite de discuter les raisons qui ont pu faire naître des opinions aussi différentes.

HISTORIQUE

Nous n'avons pu recueillir de renseignements sur ce que l'on pensait dans l'Antiquité du cuivre et des dangers de son absorption.

Il semble cependant établi que l'étamage existait chez les Gaulois, ce qui implique au moins l'idée que nos ancêtres se méfiaient de ce métal. On comprend mal en effet, qu'ils aient entrepris de recouvrir ce beau métal brillant d'une couche protectrice moins belle sans avoir pour cela une raison. Certainement avaient-ils constaté que le vert de gris formé sur leurs chaudières ne pouvait être absorbé impunément.

Il faut arriver au XVIII^e siècle pour recueillir des renseignements plus précis. Une ordonnance de 1786 interdit en effet, le chaulage des blés au sulfate de cuivre. Cette opération visait un intérêt agricole de premier ordre puisqu'elle avait pour but de prévenir la carie du blé. Les doses employées étaient de cent grammes par hectolitre, alors que cinq grammes seraient suffisants. Cela explique les inconvénients qui pouvaient résulter de cette pratique et son interdiction ; et ce fut le procédé de Dombaste, associant à l'arrosage au

sulfate de soude, le poudrage à la chaux éteinte qui lui fut substitué.

Mais ce n'est qu'au ^{xix}^e siècle que nous trouvons de nombreux travaux et des polémiques au sujet de la toxicité des sels de cuivre.

Les statistiques de l'intoxication criminelle de 1851 à 1872 montrent qu'un cinquième des empoisonnements sont dus aux sels de cuivre. Sur 793 crimes par empoisonnement, 159 sont dus au cuivre et à ses sels.

L'intoxication accidentelle venait augmenter le nombre des victimes.

Cette abondance nous surprend un peu car la couleur et la saveur désagréable des solutions en rendent l'absorption difficile.

A la même époque, on a beaucoup parlé des intoxications plus ou moins graves survenues à la suite de l'ingestion d'aliments préparés dans des vases en cuivre. L'on a d'ailleurs parfois exagéré l'importance car on imputait au cuivre des méfaits dus, en réalité, à d'autres toxiques tels que l'arsenic et le plomb. Il est certain cependant que les aliments préparés ou conservés dans des vases en cuivre ont pu amener des accidents sérieux.

Murray dans « App. medicam, t. I, pars secunda p. 335 et suiv. » cite les faits suivants :

Westrumb a vu du sirop de grenade devenir toxique dans ces conditions.

Schulze, l'auteur de « Mors in Olla » s'est aperçu

que des émulsions étaient devenues vénéneuses par l'action du cuivre.

Hochstetter signale les mêmes phénomènes vis-à-vis des eaux distillées.

Fothergill et Villich ont également signalé l'altération de certaines denrées alimentaires au contact du cuivre.

A une époque moins éloignée de nous Parmentier, Percival, Devergie et Goblely signalent des cas semblables. C'est ainsi que ces deux derniers auteurs racontent dans « Ann. d'hyg. publique, 2^e série, 1861, t. XV, p. 168 » les accidents provoqués par de l'eau contenant du cuivre.

Ainsi donc, l'on trouve dans les archives médicales de nombreux faits prouvant la toxicité des aliments ayant séjourné dans des vases en cuivre. Cette phrase de Murray résume la crainte qui faisait placer le cuivre et ses sels dans l'échelle des poisons violents.

« Cuprum, quacumque forma deglutinum, millenas
« excitat turbas, in digestionis negotio potissimum
« et haud raro mortem ».

Les choses en étaient là jusqu'à la fin du XIX^e siècle ; le cuivre était considéré comme un toxique et le procès criminel de l'herboriste Moreau, de Saint-Denis vint sanctionner cette opinion. En effet, ce procès se termina par une condamnation à mort pour des faits d'empoisonnement par le sulfate de cuivre. A ce moment même, la conscience des médecins juristes fut singulièrement alarmée par les expériences de

Galippe concluant à la non toxicité du cuivre et de ses composés.

Très audacieusement, Galippe fit ses expériences sur lui-même et sur son entourage. Voici d'ailleurs ses propres paroles tirées de « Galippe, De l'usage des vases culinaires en cuivre, in *Annales d'Hygiène Publique*, 2^e série, 1878, t. L, p. 428 ».

« Pour résoudre la question dans les termes où je l'avais posée, il n'y avait, dit-il, qu'un seul moyen : l'expérimentation. C'est à ce moyen que j'ai recouru : depuis plus de quatorze mois, je fais usage d'aliments préparés dans des vases de cuivre. Mon alimentation est aussi variée que le permettent les ressources d'une ville comme Paris. Les viandes, les poissons, les légumes les plus divers, ont été préparés dans des vases de cuivre, absolument par les mêmes méthodes culinaires que celles employées habituellement. Des fruits acides ont été cuits et conservés dans le cuivre. Des aliments ont séjourné dans le métal pendant un temps variable et y ont refroidi. Jamais nous n'avons constaté sur nous, ni sur les personnes qui nous entourent, femmes, enfants pas plus que sur nos amis qui viennent à des intervalles variables s'asseoir à notre table, l'accident même le plus léger. Cependant, chaque jour, une certaine quantité de cuivre a été introduite dans l'économie et à défaut de dosage que je me propose de faire, il suffit de voir la couleur des matières fécales pour s'assurer qu'elles contiennent une quantité de cuivre suffisante pour les colorer en noir. Nous ne pensons pas être accusé de précipitation en concluant après plus de quatorze mois d'expérience, que l'usage journalier de vases de cuivre pour la préparation et

la conservation temporaire des aliments ne présente aucun danger contrairement à ce qui a été dit et écrit jusqu'ici. Si une telle pratique est exempte de dangers, elle n'est pas cependant à l'abri de certains inconvénients que je vais signaler. Lorsqu'un aliment cuit dans un vase de cuivre est riche en matières grasses et s'y refroidit, les corps gras se colorent en vert avec la plus grande facilité. On sait quelle est la sensibilité de cette réaction qui a été utilisée en analyse et je comprends que les esprits timides reculent devant un mets recouvert d'une couche verte plus ou moins intense. C'est là même, ce qui a contribué à inspirer la crainte du cuivre, car le vulgaire comprend sous le nom de vert-de-gris, les composés complexes qui se forment au contact du cuivre et qui offrent une coloration vert intense. Cet inconvénient est d'ordre purement optique et j'affirme que les corps gras colorés en vert par le cuivre sont inoffensifs. Dernièrement, sur l'invitation de M. le Dr Thomas E. Jenkins commissaire des Etats-Unis à l'exposition universelle j'ai réalisé l'expérience suivante qui, d'après mon honorable contradicteur avait causé la mort de plusieurs personnes. Après avoir fait bouillir dans un récipient de cuivre, du lait, des œufs en agitant constamment jusqu'à consistance de crème, j'ai laissé refroidir ce mélange pendant vingt-cinq heures dans le vase. Au bout de ce temps les bords de celui-ci étaient recouverts de crème rendue verte par la présence de composés cupriques qui s'étaient formés grâce à l'action de l'air et aussi sous l'influence du lait aigre. L'aspect de ce mets n'était nullement engageant, sa saveur surtout dans les parties qui avoisinaient les bords du vase était cuprique, c'est-à-dire fort désagréable.

« Il aurait été difficile de faire avaler un semblable

aliment à une personne non prévenue. Nous avons observé dans un but expérimental (surmontant, nous l'avouons, la répugnance que nous inspirait la saveur cuprique très prononcée dans ce cas), environ une assiette à dessert de cette crème. Nous n'avons éprouvé aucun accident. Un semblable aliment, préparé dans les conditions ci-dessus énoncées, ne saurait être absorbé sans que la saveur des composés cupriques se fasse sentir, il pourrait produire des nausées, des vomissements même, mais son absorption n'est pas dangereuse... »

Qu'il nous soit permis de regretter que ces expériences si audacieuses n'aient pas revêtu un caractère de précision plus grand. La dose de sel de cuivre absorbée par l'ingestion de cette crème cuprique eut été intéressante à connaître. Par contre, ses expériences sur les chiens sont plus rigoureuses.

Celles-ci portent principalement sur l'acétate neutre de cuivre et la couperose bleue, sel qui nous intéresse tout particulièrement. Nous ne rapportons ici que les expériences faites sur le sulfate de cuivre. Voici ce que nous dit Galippe :

« Des chiens ont pris 43 grammes de sulfate de cuivre en cent vingt-deux jours, 65 grammes en cent cinquante et un jours, 47 grammes en cent sept jours, et n'ont pas été empoisonnés. Dans d'autres cas, le sulfate de cuivre a été donné à la dose de 5 grammes par jour, il y a eu des vomissements, mais les animaux n'ont pas succombé ».

Il conclue en ces termes :

« Je me crois donc autorisé à considérer comme vraie la proposition que le cuivre ne peut pas produire d'empoisonnement mortel et l'on conçoit l'importance de cette démonstration au point de vue de la médecine légale.

« Je conclus donc en niant la possibilité de l'empoisonnement lent par les sels cupriques, en disant que l'empoisonnement aigu sauf peut-être les cas de suicide n'est pas réalisable, tant à cause de la saveur horrible des composés de cuivre qu'à cause de leurs propriétés émétiques énergiques ».

Nous voyons donc que pour Galippe le cuivre peut entraîner certains accidents légers, mais en aucun cas ne peut entraîner la mort.

Rompons volontairement l'ordre chronologique pour rapprocher des travaux de Galippe sur les chiens, ceux de Drouard. En parcourant le travail devenu classique de ce dernier. « Expériences et observations sur l'empoisonnement par l'oxyde de cuivre (vert-de-gris) et par quelques sels cuivreux. Diss. inaug. in-8°, Paris, 5 fructidor an X. » On est frappé par la divergence totale des résultats des deux expérimentateurs.

Les résultats obtenus par Drouard dans ses expériences sont variables selon que le chien vomit ou conserve la dose de sel de cuivre ingérée.

Un chien de forte taille n'est que médiocrement incommodé par l'administration de doses successives de 30 centigrammes d'acétate de cuivre lorsqu'il a vomi : lorsque le vomissement a été incomplet ce

même chien présente des accidents gastro-entériques d'une réelle gravité.

Un autre chien meurt deux heures après l'administration de 30 centigrammes de vert-de-gris intégralement conservés puisqu'il n'a pas vomé.

Un troisième succombe quatre jours après l'injection dans la veine jugulaire d'un grain de vert-de-gris.

Deux autres encore succombent très rapidement après une semblable injection et l'on ne peut imputer cette mort foudroyante à l'injection d'air dans la veine, puisque l'auteur prend le soin d'éliminer de ses résultats un chien mort pour cette raison.

L'auteur dans ses conclusions admet la mort comme un phénomène normal quelle que soit la voie d'introduction du toxique et ceci est diamétralement opposé aux conclusions de Galippe. Drouard enfin attribue au sulfate de cuivre une action plus toxique encore qu'à l'acétate.

Smith et Orfila d'autre part, réalisant des expériences semblables, sont conduits à des résultats tout à fait analogues à ceux de Drouard.

Comment une telle divergence d'opinions entre des auteurs dont la bonne foi est certaine a-t-elle pu se faire jour ? Nous nous proposons d'en essayer une interprétation à la fin de notre travail.

Quittons donc le xix^e siècle pour en arriver à cette époque beaucoup moins dramatique, puisque les cas d'intoxication criminelle ou accidentelle sont beaucoup plus rares. Peut-être, est-ce la conséquence de

l'arrêté ministériel du 28 juin 1912 interdisant de placer les denrées ou boissons destinées à l'alimentation en contact direct avec le cuivre, exception faite pour la fabrication du chocolat et de la confiserie, produits ne contenant pas de substances susceptibles d'attaquer ce métal.

Actuellement, pour certains auteurs, l'intoxication par le cuivre et par ses sels est chose exceptionnelle. En effet, dans le volume « Intoxications » du Traité de pathologie médicale et de Thérapeutique Appliquée (Sergent, Ribadeau, Dumas, Babonneix) il n'est pas question de cette intoxication.

De même, dans le traité de Thérapeutique de M. le Dr Savy on cherche en vain quelques mots concernant ce sujet.

A l'abondante littérature du passé ayant trait à l'intoxication alimentaire par le sulfate de cuivre, nous ne trouvons plus à opposer que quelques observations dans lesquelles le sulfatage des fruits et des légumes est responsable des méfaits :

En 1936, Ciangulesco et Radulesco signalent les troubles dus à l'absorption de raisins sulfatés.

De même, Mazzi vers 1928 a observé des cas d'intoxication survenus par l'absorption de légumes reverdis. Il note seulement l'apparition d'une légère diarrhée chez les sujets en ayant absorbé une grosse quantité.

A ces quelques cas viennent s'ajouter les intoxications d'origine thérapeutique. Celles-ci sont égale-

ment exceptionnelles, le rôle tenu par le cuivre étant très réduit en thérapeutique actuelle.

Le sulfate du cuivre est surtout employé comme antiseptique (Eau d'Alibour). En dermatologie, son usage est assez répandu.

Parfois ce sel est prescrit dans les anémies où, associé au fer, il aide à l'assimilation de ce dernier.

Il est encore utilisé pour les injections vaginales.

Certains auteurs s'en servent aussi comme antispasmodique et antinervin, comme émétique il est employé dans le croup et les intoxications.

Précisons maintenant en nous rapportant simplement aux manuels de thérapeutique usuelle les doses de sulfate de cuivre dont les auteurs conseillent l'administration.

Comme adjuvant de la médication ferrugineuse dans les anémies, Mill prescrit cinq centigrammes par jour.

Le Formulaire Astier conseille cinq à dix centigrammes dans les intoxications.

Dans les mêmes conditions, Bouchardat et Rathery (Formulaire Magistral) conseillent dix centigrammes à renouveler si rien ne se produit.

Nous le voyons plus couramment employé pour l'usage externe :

En dermatologie, en pommades à un pour cent et solutions à un pour mille (Eau d'Alibour).

En ophtalmologie, en collyres à un pour cent.

En gynécologie, en injections vaginales à cinq pour mille.

Rapportons deux cas où l'intoxication thérapeutique est en cause.

Petheo, en 1924, relate l'observation d'un enfant de deux ans et demi décédé de gastro-entérite hémorragique trois jours après avoir subi l'application d'une pommade de sulfate de cuivre pour un eczéma de la tête. Par contre, Cole, à la même époque cite le cas d'un fou qui appliqua sur ses parties sexuelles et les régions environnantes une forte solution de sulfate de cuivre. Un an plus tard, il enduisit sa tête de la même solution. Il ne présenta qu'une simple nécrose qui fit place à des cicatrices étendues et guérit parfaitement.

D'après ces deux dernières observations, nous voyons que l'intoxication thérapeutique peut amener la mort ou au contraire, être suivie d'une guérison définitive. Dans le premier cas, les signes généraux sont d'emblée alarmants et rappellent ceux de l'intoxication par ingestion. Dans l'issue favorable les signes locaux dus à l'application des sels sur la peau dominent le tableau.

Pour en terminer avec cette brève revue de l'opinion actuelle, citons trois auteurs dont l'avis ne fait que confirmer l'incertitude que nous avons déjà rencontrée pendant toute l'histoire médicale.

Eichholtz en 1934, estima que la dose mortelle par voie buccale varie de 30 à 60 grammes.

Nous pouvons rapprocher de cette opinion celle de Mazzi, qui estime que l'on peut administrer par voie

buccale des doses inférieures à sept centigrammes par kilo de poids et pendant de nombreux jours.

Par contre, Kohn-Abrest pense que 2 à 5 centigrammes ne semblent pas dangereux pour l'homme, mais qu'un poids voisin de 1 gramme de sulfate de cuivre pourrait déterminer des accidents graves, et nous pensons que dans l'esprit de l'auteur ces accidents peuvent aller jusqu'à la mort.

L'incertitude demeure donc entière actuellement. Mais nous voyons tour à tour des auteurs nier l'existence de l'intoxication par le sulfate de cuivre, tandis que d'autres sont persuadés de sa toxicité, mais cette fois ne sont plus d'accord lorsqu'il s'agit de préciser la dose pour l'homme.

Nous allons voir dans l'observation qui va suivre un exemple extrême de la toxicité du sulfate de cuivre dans lequel la dose qui entraîna la mort est voisine des doses thérapeutiques conseillées par les ouvrages actuels.

OBSERVATION

Le 11 août 1940, Mme G..., domiciliée à Marsilly entre à l'hôpital de la Rochelle à une heure.

Dans l'ambulance nous trouvons une femme pâle, le visage couvert de sueurs, les traits tirés. Chaque parole qu'elle essaie de prononcer provoque des nausées et des vomissements. Dès l'abord, nous sommes frappés par leur couleur verdâtre.

Nous l'admettons aussitôt à l'hôpital. Elle se rend à pied dans sa chambre aidée par son mari, la démarche titubante, portant les mains à son ventre et se plaignant de brûlures. Le mari nous apprend que sa femme avait avalé du vitriol immédiatement avant le début des accidents ; la malade confirme cette assertion.

Arrivée dans la chambre, un lavage d'estomac est rapidement pratiqué. Il ne ramène qu'un liquide à peine teinté. Ce lavage n'apporte aucun soulagement. Ceci n'a rien d'étonnant car il y a déjà plus d'une heure que l'accident s'est produit. Avant de retirer la sonde, on introduit de l'eau albumineuse dans l'estomac de la malade. Cette thérapeutique reste sans effet.

La malade réclame à boire car elle a une soif intense accrue par une saveur styptique qui la gêne beaucoup.

Elle se plaint de violentes douleurs. Elles ont apparu

immédiatement après l'ingestion du sulfate de cuivre, siégeant d'abord au creux épigastrique, elles se sont rapidement étendues à tout l'abdomen. Elles sont continues, mais présentent des paroxysmes qui lui arrachent des gémissements. Ce sont tantôt des brûlures, tantôt des sensations de déchirement.

Devant ce syndrome suraigu abdominal, et malgré l'interrogatoire, nous évoquons l'idée d'une urgence chirurgicale très vite infirmée d'ailleurs, par un examen plus complet.

En effet :

à l'inspection le ventre respire,

à la palpation il n'y a pas de contracture et nous pouvons pratiquer une palpation assez profonde malgré la douleur qui réveille des réflexes de défense musculaire.

En même temps, l'interrogatoire dirigé dans ce sens, révèle l'absence d'antécédents appendiculaires ou gastriques.

Le pouls est à 60, la T. 37°.

Donc un seul diagnostic reste possible : l'intoxication par le sulfate de cuivre que vient confirmer quelques heures après une diarrhée profuse où nous retrouvons la couleur verdâtre déjà observée dans les vomissements.

Nous prescrivons des tonicardiaques, un lavement évacuateur et nous laissons près de la malade une infirmière. La diète hydrique est également prescrite.

La nuit est mauvaise. La malade est agitée.

Le lendemain un fait nouveau nous frappe : la malade n'urine plus que quelques gouttes. Le peu d'urine recueillie est teintée en bleu. Nous pensons que cette oligurie traduit l'atteinte des reins par le processus toxique.

Dans la même journée, les vomissements verdâtres ont disparu pour faire place à des nausées accompagnées parfois d'un rejet d'eau non teintée. Par contre, les douleurs persistent.

L'examen pratiqué à nouveau ne révèle aucun changement.

Il n'y a pas de points douloureux costo-lombaires. La palpation de l'abdomen est toujours très douloureuse et il est difficile d'apprécier une douleur hépatique.

Le troisième jour le tableau clinique s'aggrave.

L'oligurie a fait place à une anurie totale. Nous pratiquons un cathétérisme vésical qui ne ramène rien.

De plus, la malade présente du subictère.

La veille nous avons demandé l'analyse des urines de la malade. Voici la réponse du laboratoire :

	Par litre
Glucose	néant
Albumine	30,50
Pigments biliaires	néant

Recherche du sang :

Présence d'hémoglobine dissoute.

Sédiment :

Cylindres : néant.

Leucocytes : peu nombreux.

Rares hématies.

Nous avons également fait rechercher dès le deuxième jour le taux de l'azotémie. La réponse est la suivante :

Urée..... 3 gr. 64 par litre de sérum

L. Buzy

3

Le sérum sanguin est coloré par de l'hémoglobine dissoute.

D'après ces deux analyses, nous voyons que dès le second jour de l'intoxication :

1° L'azotémie est très élevée ;

2° Les urines contiennent de l'albumine en quantité massive :

3° Le sérum sanguin et les urines analysés contiennent l'un et l'autre de l'hémoglobine dissoute, témoignant d'un processus d'hémolyse toxique.

Ces résultats de laboratoire nous font penser que l'hyperazotémie considérable procède peut-être, comme l'hémolyse, d'un processus de désintégration tissulaire due à une agression toxique très violente. De plus, l'absence de pigments biliaires dans les urines témoigne que l'atteinte hépatique est assez peu marquée malgré le subictère. Celui-ci d'ailleurs peut être de nature hémolytique.

D'heure en heure le tableau clinique d'hépatonéphrite avec hémolyse et azotémie massives présenté par notre malade, s'aggrave rapidement.

La malade est prostrée, les yeux s'excavent, le nez se pince, l'abdomen se ballonne, la langue est sèche. La température est au-dessous de 37°. Le pouls devient filiforme et rapide ; la respiration est superficielle.

Les tonicardiaques demeurent inefficaces. Il en est de même du sérum et des injections d'oxygène sous la peau. La somnolence s'accroît. Elle est entrecoupée d'un léger délire.

La famille décide de ramener la malade chez elle où elle meurt le lendemain, sans qu'on nous signale aucun fait nouveau.

Nous en avons terminé avec l'histoire clinique de notre malade. Nous allons rechercher maintenant les faits qui prouvent l'intoxication par le sulfate de cuivre et préciser la dose ingérée .

Recherchons en premier lieu les éléments qui permettent d'admettre que la mort est due à l'ingestion du sulfate de cuivre.

Tout d'abord, spontanément, dès son entrée à l'hôpital, la malade dit qu'elle a avalé par erreur du sulfate de cuivre. La famille confirme cette déclaration. Au moment de l'accident c'est sa belle-mère qui l'a trouvée entraînée de vomir ; elle avait à côté d'elle un verre aux trois quarts plein d'une solution de sulfate de cuivre.

On nous apprend que son médecin traitant avait prescrit à la défunte des injections vaginales de sulfate de cuivre. Cette prescription était formulée en paquets de 4 grammes qu'elle devait faire dissoudre à la dose de un paquet par litre d'eau. Donc la malade avait en sa possession du sulfate de cuivre. Nous pouvons préciser sans difficulté combien de paquets elle a dissous dans le verre.

En effet, M. G... son mari, est sûr du nombre d'injections qu'elle a prises. Nous savons de même que l'ordonnance comportait vingt paquets. Le compte des paquets qui restent prouve sans discussion possible qu'elle en a dissous quatre.

Nous n'insisterons pas sur les raisons qui ont poussé Mme G... à ce geste de désespoir. La méprise, en effet, est insoutenable puisqu'elle a dissous dans une petite quantité de liquide, dans le but évident de l'absorber, la dose de quatre injections. L'intention est confirmée par le fait que Mme G..., aux dires de son entourage, ne fut jamais heureuse.

Croyant échapper par le mariage à un milieu indigne d'elle, elle s'aperçoit que ses espoirs sont déçus. Ce lui devient pour elle une hantise à laquelle elle ne peut guère échapper, vivant dans une ferme isolée sur une côte marécageuse et déserte. Ceci renforce l'hypothèse du suicide, bien que la méprise ait été officiellement acceptée.

Erreur ou suicide, cela n'a pour nous aucune importance et nous n'avons brièvement entamé cette discussion que dans le but de rétablir la véracité des faits

L'état de santé dans lequel se trouvait la malheureuse avant le drame renforce la vraisemblance de l'intoxication. Le matin même elle était allée se promener aux environs de Marsilly. Son mari qui l'accompagnait déclare qu'elle n'avait accusé aucun malaise pouvant faire soupçonner une maladie quelconque. Hormis quelques pertes blanches, à l'origine précisément de la prescription de sulfate de cuivre, la malade était en bonne santé et les accidents de toute évidence ont débuté à la suite de l'ingestion de cette solution.

Enfin l'allure clinique de la maladie est celle d'une intoxication. Nous y voyons, en effet, tout d'abord l'absorption avouée d'une substance toxique et les signes classiques des intoxications :

Vomissements, douleurs, diarrhée.

Des signes plus spéciaux dus au sulfate de cuivre viennent se superposer :

Anurie, saveur styptique, vomissements et selles colorés en vert.

Nous pensons avoir suffisamment démontré qu'il s'agit d'une intoxication par le sulfate de cuivre. Nous allons maintenant préciser la dose responsable de

l'accident. Mais avant de faire ces recherches, nous avons voulu être certains que le sulfate de cuivre absorbé par la malade ne contenait pas d'impuretés.

Pour arriver à cette certitude nous avons confié à un laboratoire le soin d'analyser qualitativement un échantillon de sulfate de cuivre en cause. Voici la réponse du laboratoire.

1° Recherche de l'arsenic :

Présence de traces d'arsenic ($1/4$ de mgr. pour centgr. environ) ;

2° Recherche des métaux étrangers :

Négative ;

3° Recherche des matières organiques (alcaloïdes, glucoside, etc... :

Négative.

Conclusions : Il s'agit de sulfate de cuivre pur. Les traces infinitésimales d'arsenic ne sauraient être tenues en considération.

D'après les résultats de cette analyse, nous voyons donc que le sulfate de cuivre est seul responsable de l'intoxication.

Exposons les moyens dont nous nous sommes servis pour évaluer la dose de sulfate de cuivre ingérée. Cette dose nous est apparue d'emblée extrêmement faible et sortant du cadre des doses considérées habituellement comme mortelles. Nous avons donc tenté une recherche quantitative rigoureuse autant que nous le permettaient les circonstances qui sont loin évidemment des conditions habituelles d'une expérience.

Tout d'abord, comme nous l'avons dit plus haut, quatre paquets ont été dissous dans le verre. Le mari affirme ce fait.

Nous savons que chaque paquet était de 4 grammes.

Il y avait donc 16 grammes de sulfate de cuivre avant l'accident.

Nous avons pensé qu'il pouvait exister entre les différents paquets de cette ordonnance un écart quantitatif assez appréciable qui pouvait fausser nos calculs. Les pharmaciens en effet, emploient pour une ordonnance de ce genre une méthode assez peu rigoureuse. Ils opèrent de cette façon :

Ils commencent par peser la quantité de poudre nécessaire à l'ensemble de tous les paquets. Ensuite, ils divisent cette quantité en deux, puis chaque moitié en deux et ainsi de suite jusqu'à ce qu'ils arrivent au nombre de paquets prescrits. Pour savoir s'il pouvait exister une différence appréciable entre les paquets, nous avons prélevé sur les paquets restants deux groupes de quatre paquets. Nous avons pesé chaque groupe, voici les résultats :

1 ^{er} groupe	15 gr. 98
2 ^e groupe	16 gr. 1

Il existe donc entre les deux pesées une différence de 3 centigrammes.

Nous admettons que le poids de sulfate de cuivre dissous dans le verre était de 16 grammes plus ou moins 3 centigrammes.

Ce premier point établi, nous avons pesé la quantité de sulfate de cuivre qui restait dans le verre.

Nous avons obtenu par évaporation le sel dissous dans le verre et nous l'avons desséché. Une pesée nous a ensuite donné le résultat :

15 gr. 87

Nous croyons donc que la quantité de sulfate de

cuivre ingéré par la malade est voisine de 16 centigrammes.

Ce résultat nous a surpris dès l'abord et c'est ce qui nous a suggéré l'idée de rapporter cette observation.

DISCUSSION

Nous venons d'ajouter au chaos des opinions récentes ou plus anciennes au sujet de la toxicité du sulfate de cuivre, une observation qui est loin d'éclaircir le débat. Nous voulons cependant essayer d'entrevoir une explication à cette incertitude.

Discutons tout d'abord les expériences sur les chiens de Galippe et de Drouard qui aboutissent à des conclusions si opposées.

Galippe administre à ses chiens de fortes doses de sel de cuivre de l'ordre de 50 centigrammes à 5 grammes. Chaque fois la totalité du toxique est immédiatement rejetée et le chien n'est que médiocrement incommodé.

Drouard au contraire use de doses moindres de l'ordre de 30 centigrammes et constate des résultats différents selon que le chien vomit ou conserve une partie de la dose toxique. Il nous paraît raisonnable de penser que de fortes doses peuvent entraîner moins d'accidents puisqu'elles sont immédiatement éliminées par le vomissement ; il n'y a par conséquent pas d'absorption. Les doses plus faibles seraient plus toxiques puisqu'avec elles l'élimination est moins

rapide et plus incomplète et par conséquent l'absorption plus importante. Ceci pourrait expliquer la divergence des résultats entre les travaux de Galippe et de Drouard sur les chiens.

Nous ne retiendrons de ces expériences qu'un seul fait. D'un côté l'on affirme que les sels de cuivre, s'ils peuvent entraîner des accidents légers, ne peuvent en aucun cas entraîner la mort ; de l'autre, la démonstration est faite du contraire ; mais la recherche de la dose minima par kilo de poids capable de déterminer la mort n'a pas été faite.

D'ailleurs les chiffres que l'on aurait pu avancer ne seraient pas forcément applicables à l'homme. Rien ne prouve en effet que la physiologie du chien soit la même que la nôtre vis-à-vis des sels de cuivre. C'est donc aux résultats acquis par l'observation des malades que nous pourrions demander cette évaluation de la dose mortelle.

Au point de vue expérimental nous ne trouvons en effet qu'un seul exemple celui de Galippe qui très courageusement prit comme sujet d'expérience sa famille et lui-même.

De toute évidence, sa famille a absorbé quotidiennement une certaine dose de cuivre. Le résultat est formel : personne ne fut le moins du monde incommodé. L'absorption ici fut complète puisqu'il n'y a pas de vomissement. Il faut bien admettre que les doses quotidiennement ingérées étaient infinitésimales, les vases en cuivre utilisés pour l'expérience étant soigneusement récurés.

La répétition quotidienne des doses aurait pu à la longue entraîner au minimum des accidents gastro-entéritiques légers ; et l'on est bien obligé ici de penser à un phénomène d'adaptation ou mithridatisme qui permet d'expliquer l'absence d'accident lorsque Galippe, poussant plus loin son expérience fait absorber à sa famille la crème cuprique au goût si désagréable dont nous avons déjà parlé.

Bien que la dose ingérée par chaque convive ne puisse être évaluée avec précision, il semble tout de même qu'elle ait été cette fois importante.

Si courageuse que fût cette expérience, elle ne prouve cependant qu'une chose, c'est que l'on peut impunément faire sa cuisine dans des vases en cuivre soigneusement récurés ; à aucun moment Galippe ne cite un chiffre quelconque.

Nous avons cité ici deux auteurs du ^{xix}^e siècle dont le but expérimental n'était autre que de savoir si les sels de cuivre pouvaient ou non entraîner la mort. Malgré la sincérité évidente des expériences de Galippe, c'est l'opinion de Drouard qui a prévalu.

Les auteurs de l'époque actuelle considèrent le sulfate de cuivre comme un toxique violent, mais nous voyons ici encore les avis se partager lorsqu'il s'agit de citer un chiffre.

La dose considérée comme mortelle varie en effet de 1 à 60 grammes. Ces résultats ont été obtenus sur l'homme par l'observation clinique. Mais nous comprenons mal pour quelles raisons les conclusions des cliniciens sont si variables. Peut-être en trouverons nous

une explication dans la rareté actuelle des cas d'intoxication par le sulfate de cuivre en particulier. Ce qu'il y a de certain c'est que tel auteur a vu des guérisons survenir après absorption de 30 à 40 grammes de sulfate de cuivre, alors que tel autre a vu survenir la mort après absorption d'une dose voisine de 1 gramme.

Dans notre cas personnel la dose est extrêmement faible et c'est là, un exemple d'un cas de mort provoquée par l'ingestion d'une dose voisine des doses thérapeutiques usuelles.

Pouvons-nous invoquer ici, pour essayer d'expliquer ces différences, le rôle du vomissement qui pourrait réduire et même supprimer complètement la dose réellement absorbée. Nous ne le croyons pas, car notre malade a vomi, un quart d'heure après l'ingestion, il est vrai. Cela n'empêche pas qu'il a éliminé une certaine quantité de toxique, puisqu'il présentait une coloration verdâtre. Nous ne nions pas que la précocité et l'abondance du vomissement initial ait son importance, mais cela ne suffit pas à expliquer l'extraordinaire tolérance de certains et la facilité d'intoxication des autres.

Nous nous réfugions en désespoir de cause dans cette idée qu'il existe entre les sujets une susceptibilité très variable aux sels de cuivre. Nous savons en effet, que la plupart des médicaments usuels agissent selon les individus d'une façon plus ou moins violente.

CONCLUSIONS

1^o Après l'étude des travaux anciens ou modernes sur la toxicité du sulfate de cuivre, il est impossible de se faire une idée précise de la dose considérée comme mortelle ;

2^o Nous pensons que les écarts considérables entre les chiffres cités par les différents auteurs tiennent à ce que le sulfate de cuivre a une toxicité variable d'un individu à l'autre ;

3^o Nous avons relaté une observation dans laquelle la dose qui entraîna la mort est à peine supérieure aux doses thérapeutiques usuelles ;

4^o Il y a donc lieu en thérapeutique de faire montre de la plus grande prudence dans l'administration de ce médicament au moins pour l'usage interne.

Pour préciser notre pensée nous dirons qu'il ne faut pas dépasser pour une première prise la dose de cinq centigrammes, dose que l'on pourrait renouveler si elle est bien supportée.

Vu : Le Président de thèse,
M. DUVOIR.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- BIANCHI (C.). — Ricerche ematologiche in alcuni operai con segni di intossicazione cronica da rame. XI^e Congr. naz. medicina del Lavoro, vol. I, p. 371. Torino, 1935.
- BRODSKY (J.). — Die Einfluss der kohlen sauren Kupferbeizen fur Getreide auf den Tierorganismus. *Arch. f. Grew. Pathol. u. Hyg.*, Bd. V, H. 1, 1935, S. 91-107, Berlin.
- BRONZES. — Hygiène du travail, vol. 1, p. 382-387. Bureau International du Travail, Genève, 1934.
- CIANCULESCO et RADULESCO. — Les maladies provoquées par les raisins. I. Intoxications. *Bull. Acad. roy. de Médecine*, 1936, t. II, n° 6, p. 890-898 (analysé in : *Chimie et Industrie*, novembre 1937, p. 975).
- COPPEZ (H.). — Sur la chalcose oculaire. *Archives d'Ophthalmol.*, n° 10, octobre 1928, Paris.
- EICHHOLTZ (F.). — Kupfer, in *Handbl. exp. Pharmak.*, Bd III, teil 3 u 4 Hgb. Heffter, Heubner, Verl. J. Springer, Berlin, 1934.
- GEISLER (W.). — Ueber den Staub in Mansfelder Pneumokosien. *Arch. f. Gewerbehyg.*, Bd. VI, H. 2, 1935, S. 87-116, Berlin.
- MAZZI (V.). — Il rame nella medicina e nella patologia del lavoro, 181 p., Istituto nazionale medico Farmalogico « Sereno ». Roma, 1928 (bibliographie abondante, classée par matières, 244 références).
- MEEROVICH (M.) et MOISSEYEVA. — Acute copper Sulfate Poisoning. *Deutsch. Ztschf. f. d. ges. Gerichtl. Med.*, 1928,

- vol. II, p. 189-192 (analysé in : *J. Ind. Hyg.*, novembre 1929, abstr. p. 202).
- SABATA (J.). — Chalcosis. *Opht. Sbornik.*, vol. II, 1928, p. 384 (analysé in : *Journ. Ind. Hyg.*, oct. 1929, p. 189).
- SALA (G.) et BORSELLI (O. G.). — Il comportamento dell occhio nell intossicazione cronica de rame, 12 p. Palermo, 1935.
- SCHULZE (M.). — Hohlenbildungen in den Mansfelder Staublungen Pathologisch-anatomische Untersuchung an 67 Fällen. *Arch. f. Gew. Pathol. u. Gew. Hyg.*, Bd V, H. 1, 1933, S. 158-176, Berlin.
- SCHWARTZ (W.-A.). — Copper foreign bodies in the eye, with report of thirty-seven cases. *Soutgwes med.*, novembre 1927, vol. XI, p. 504 (analysé in : *Journ. Ind. Hyg.*, n° 1, 1929, p. 13).
- WAETJEN. — Die Mansfelder Staublunge. Nova Acta Leopoldina Abhandl. d. Kaiserlich Dt. Akademie der Naturforscher, Bd. III, n° 16, 1936. Halle.
- Vade Mecum de l'Hygiéniste du Travail, p. 341. Bureau international du Travail. Genève, 1936.
- GERLACH (W.). — Die Staublunge der Mansfelder Bergmanns Zugleich ein beitrage zur Frage Staublunge und Lungentuberkulose. *Archiv. f. Gewerbepathol. u. Gewerbehyg.*, Bd. II, H. I, 1931, S. 105-122, Berlin.
- GERLACH (W.) et RUTHARDT (K.). — Der Elementnachweis im Gewebe, VIII. Mitt. Die Quantitative Bestimmung von Kupfer im Gewebe mittels Spektralanalyse nebst Untersuchungeines Falles von fraglicher Kupfersulfatvergiftung. *Beitr. Path. Anat.*, H. 2, 1933, Berlin (analysé in *Ztbl. Gew. Hyg.*, märz-apr. 1935, S. 79).
- GIORDANO. — Conoscenze attuali sulla farmacologia e tossicologia del rame. *Riforme medica*, 30 nov. 1935.
- GOUGEROT et BOULLE. — Eczéma professionnel anaphylactique à l'azotate de cuivre (encre). Sensibilisation au cuivre. *Bull. de la Soc. française de Dermat. et de Syphil.*, 12 janv. 1933, p. 103, Paris.

- HAYHURST (E.). — Cuivre. Hygiène du travail, vol. I, p. 622-671, Bureau intern. du travail. Genève, 1930.
- ICKERT (F.). — Staublunge und Tuberkulose bei den Bergleuten des Mansfelder Kupferschieferberghaues, 45 S. Verl. J. A. Barth., 1924, 2^e édit., 1935.
- KRONER (W.). — Zur Kenntnis der Gifwirkung des Kupfers. *Ztrbl. d. Gewerbehyg.*, mai 1931, S. 120-121, Berlin.
- LAITON. — Hyg. du Travail, vol. II, p. 219-225. Bureau inter. du travail. Genève, 1934.
- MALLORY et PARKER (F.). — Experimental copper poisoning. *Am. Journ. of pathol.*, July 1931, p. 351.
-

